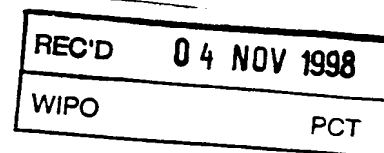


09/486062
PCT/EP 98/05161
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Bescheinigung

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Cyclopeptidderivate"

am 23. August 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-
bole C 07 K und A 61 K der Internationalen Patentklassifika-
tion erhalten.

München, den 16. Juni 1998

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Grünert

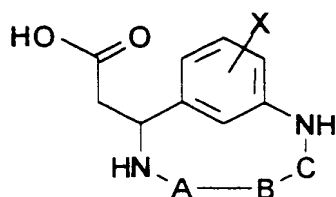
Zeichen: 197 36 772.0

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt

Cyclopeptidderivate

Cyclopeptidderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



10

worin

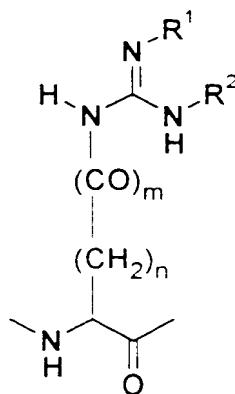
A Gly, Ala oder NH-NH-CO,

15

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können,

B einen Rest der Formel II

20



.5

30

C $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$ oder $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$,

m, p, r jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,

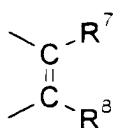
35

n, q jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4,

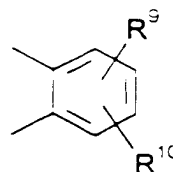
R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl.

5

R^1 und R^2 zusammen auch



oder



10

$R^7, R^8, R^9,$
 R^{10}

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 ,
 NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 .

X

H, Hal, Alkyl oder Ar.

15

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 , R^4
oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl.

20

R^3, R^4, R^5

jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 ,
 $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ oder COR^6 .

R^6, R^6

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Phenyl oder Ben-
zyl, und

.5

Hal

F, Cl, Br oder I

bedeuten,

30

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Ami-
nosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen einge-
schlossen sind.

sowie deren Salze.

35

Ähnliche Verbindungen cyclischer Peptide sind z.B. aus DE 43 10 643
oder EP 0 683 173 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_v - β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Fibrinogen an den β_3 -
10 Integrinrezeptor. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ sowie $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_v\beta_8$.

Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

- 15 Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

- 20 Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79,
5 1157-64 (1994) beschrieben.

- Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten
30 die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

- Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von
35 den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Angiogenese und Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Da die Verbindungen der Formel I Inhibitoren der Fibrinogenbindung und damit Liganden der Fibrinogenrezeptoren auf Blutplättchen darstellen, können sie als Diagnostika zur Detektion und Lokalisierung von Thromben im vaskulären System *in vivo* verwendet werden, sofern sie beispielsweise durch einen radioaktiven oder UV-detektierbaren Rest substituiert werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Inhibitoren der Fibrinogenbindung auch als wirksame Hilfsmittel zum Studium des Metabolismus von Blutplättchen in unterschiedlichen Aktivierungsstadien oder von intrazellu-

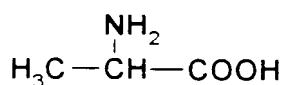
lären Signalmechanismen des Fibrinogenrezeptors verwendet werden. Die detektierbare Einheit eines einzubauenden "Labels", z.B. eine Isotopenmarkierung durch ^3H , erlaubt es, nach Bindung an den Rezeptor, die genannten Mechanismen zu untersuchen.

5

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

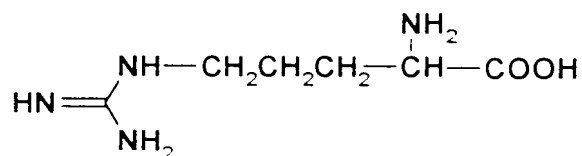
10

Ala Alanin



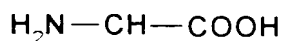
15

Arg Arginin



20

Gly Glycin



25

Ferner bedeuten nachstehend:

30

Ac Acetyl

Boc tert.-Butoxycarbonyl

CBZ oder Z Benzyloxycarbonyl

DCCI Dicyclohexylcarbodiimid

DMAP 4-Dimethylaminopyridin

DMF Dimethylformamid

EDCI N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid

Et Ethyl

35

FCA Fluoresceincarbonsäure

Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Me	Methyl
5	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	NMM	N-Methylmorpholin
	OBzl	Benzylester
	Oct	Octanoyl
	OEt	Ethylester
10	OMe	Methylester
	OtBu	tert.-Butylester
	POA	Phenoxyacetyl
	Sal	Salicyloyl
	TFA	Trifluoressigsäure
15	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren
Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Be-
standteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre
20 Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Ami-
nosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit ent-
sprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-
5 Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern
oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Or-
ganismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen ge-
spalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-
30 gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)
beschrieben ist.

Aminosäuren, deren Konfiguration nicht speziell angegeben ist, weisen die
35 (S)- oder (L)-Konfiguration auf.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

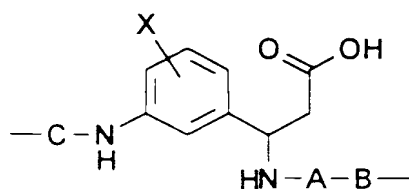
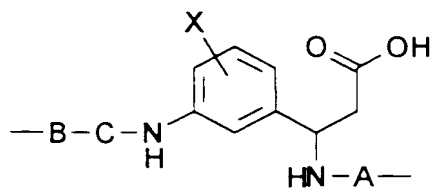
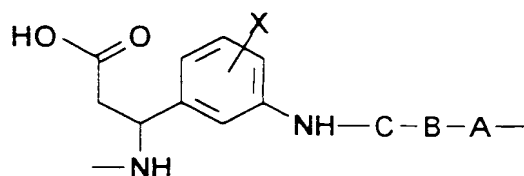
- 5 (a) eine Verbindung der Formel III

H-Z-OH

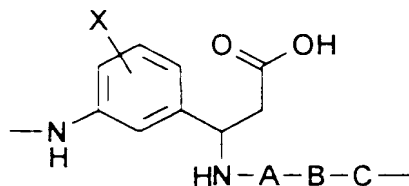
III

worin

Z



oder



bedeutet,

und X, A, B und C die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

- 35 oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel III mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

- 5 b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

10 und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

15 Vor- und nachstehend haben die Reste X, A, B, C, R¹, R², m, n, p, q und Z die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

 In den vorstehenden Formeln steht X vorzugsweise für H, Hal oder Alkyl, insbesondere für H, Cl oder CH₃.

20 In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1-6 C-Atome und steht vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-
5 methylpropyl. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl.

 R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ bedeuten vorzugsweise H.

30 Die genannten Aminosäuren und Aminosäurereste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl- oder C_α-Methylderivate bevorzugt sind.

 Weiter bevorzugt sind insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxygruppe, ferner auch Derivate von Arginin, das an der -NH-C(=NH)-NH₂-Gruppe mit
35 einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

R⁶ und R^{6'} bedeuten vorzugsweise z.B. H, Methyl oder Ethyl, ferner Benzyl oder Phenyl.

OR⁶ bedeutet bevorzugt z.B. Hydroxy oder Methoxy.

5 COR⁶ ist Alkanoyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-,
10 m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-
15 Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Benzylloxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(Carboxymethyloxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Methoxycarbonylmethyloxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl, o-,
20 m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Propionylphenyl, o-, m- oder p-Butyrylphenyl, o-, m- oder p-Pentanoylphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl oder Naphthyl.

30 Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbo-benzoyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc, Mtr oder Benzyl.

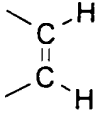
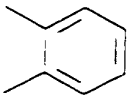
35

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens zwei chirale Zentren und können daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

- 5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia, Ib und Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin

15	in Ia	X	H, Alkyl oder Hal,
		R ¹ , R ²	H,
		m	0,
		n	3,
		p, r	1, und
		q	2 oder 3, und

20	in Ib	X	H, Alkyl oder Hal,
		R ¹ , R ²	H,
		m	0,
		n	3,
		p	1,
25		r	0, und
		q	1, und

30	in Ic	X	H, Alkyl oder Hal,
		R ¹ und R ²	zusammen  oder 
		m	1
		n	2
		p, r	1, und
35		q	2

bedeuten;

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

15

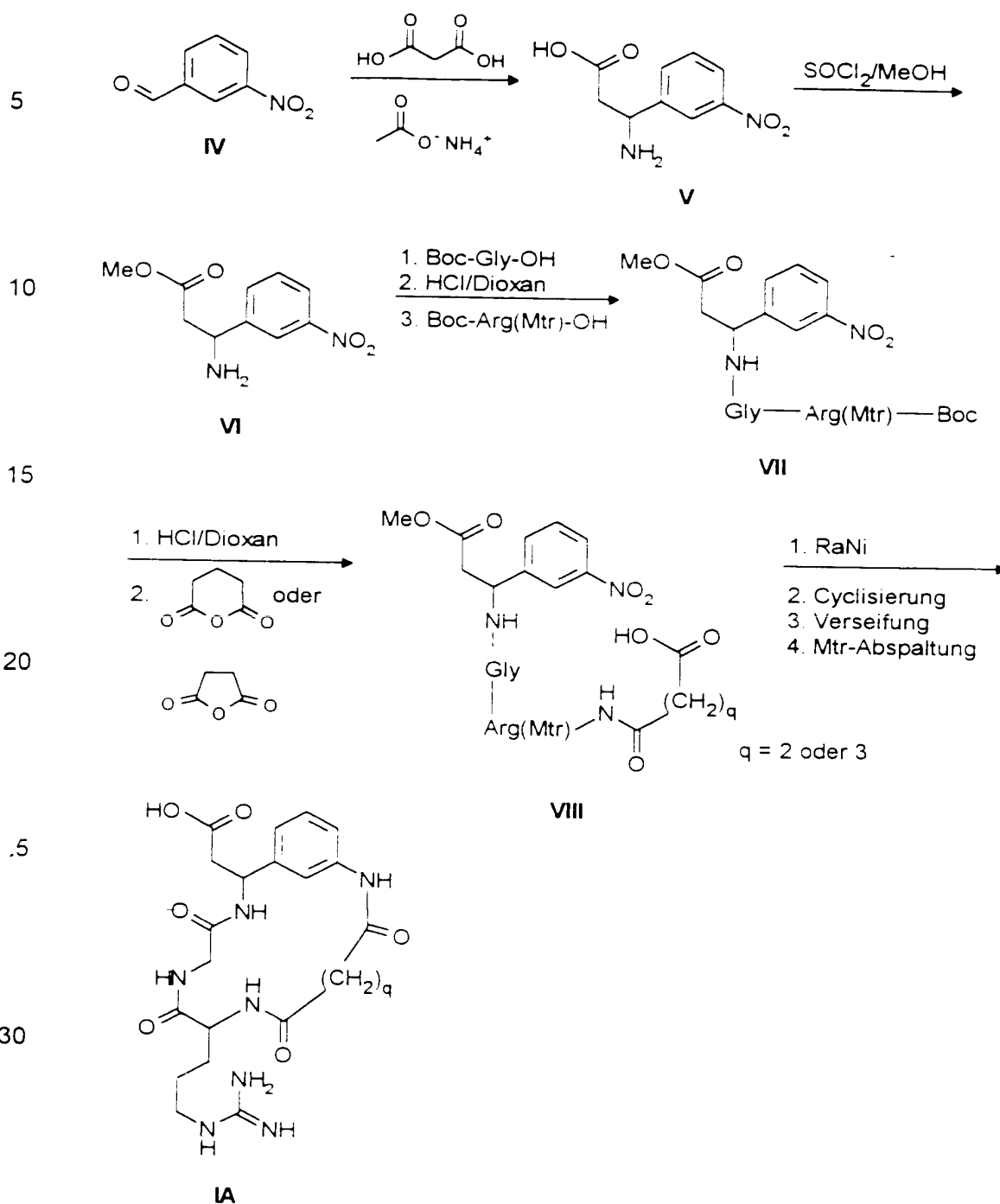
Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise nach den folgenden Schemata 1 und 2 hergestellt werden:

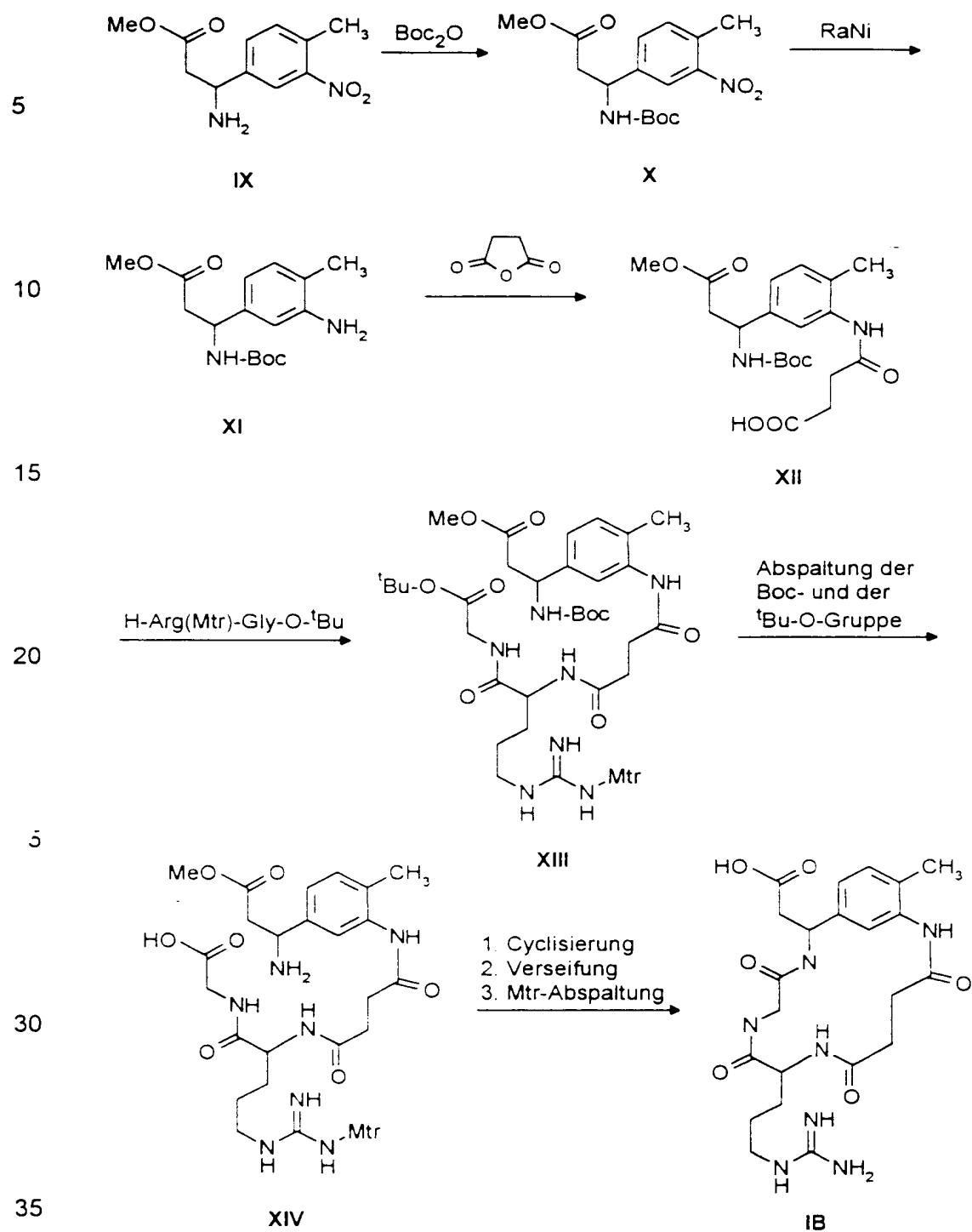
20

25

30

35

Schema 1:

Schema 2:

Der wichtige 3-Amino-3-(3-nitro-phenyl)propionsäure-Baustein aus Schema 1 wird hergestellt nach J. Org. Chem. 25, 1758 (1960) aus 3 Nitrobenzaldehyd, Malonsäure und Ammoniumacetat. Bei der Synthese von analogen Verbindungen verwendet man die entsprechenden Nitrobenzaldehyd-Derivate.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel III unter den Bedingungen einer Peptidsynthese erhalten werden. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptidsynthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie DCCl oder EDCI, ferner z.B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Um die intramolekulare Cyclisierung vor der intermolekularen Peptidbindung zu fördern, ist es zweckmäßig in verdünnten Lösungen zu arbeiten.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen

Anstelle von Verbindungen der Formel III können auch Derivate von Verbindungen der Formel III, vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, oder ein Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben. Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

5 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

10 Die Ausgangsstoffe der Formel III sind in der Regel neu. Sie können nach bekannten Methoden der Peptidsynthese hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere
15 Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen
20 enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. Boc oder CBZ) enthalten.

25 Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

30 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

35

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppe wird bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen Boc, OtBu und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von Histidin, Asparagin und Glutamin abgespalten, wogegen sie an der Cystein-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eig-

nen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammoniumsalze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Di-

isopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzyl-ethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen
10 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer
15 physiologisch unbedenklichen Salze.

- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),
20 parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen
30 Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.
35

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrinhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen und Restenose nach Angioplastie verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren oder rheumatoider Arthritis.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Ferner können die Verbindungen der Formel I als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.

5 Der Ligand, d.h. eine Verbindung der Formel I, wird dabei über eine Ankerfunktion, z.B. die freie Carboxygruppe an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

10 Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker wie Cellulose, Sepharose oder Sephadex^R, Acrylamide, Polymer auf Polyethylenglykolbasis oder Tentakelpolymere^R.

15 Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind.

20 Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens zwei chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, 25 Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch 30 Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

35

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Raumtemperatur bedeutet 22 °C. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

RT = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC in den folgenden Systemen:

Säule: Lichrosorb® RP 18 (250 x 4; 5 µm);

Eluent A: 0,1 % TFA in Wasser

Eluent B: 0,1 % TFA in 90 % Acetonitril, 10 % Wasser

Fluß: 1 ml/min

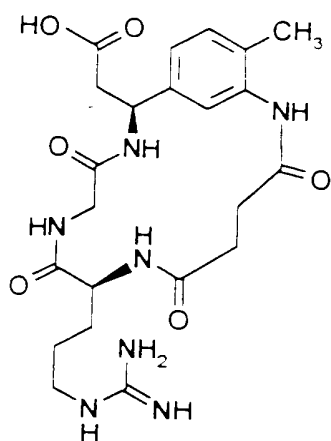
Gradient: 20 - 95 % B / 50 min

Detektion bei 215 nm.

Die Trennung der Diastereomeren erfolgt vorzugsweise unter den angegebenen Bedingungen.

Massenspektrometrie (MS): FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

Beispiel 1:



8S,14S-IB

Synthese der zu cyclisierenden Verbindung

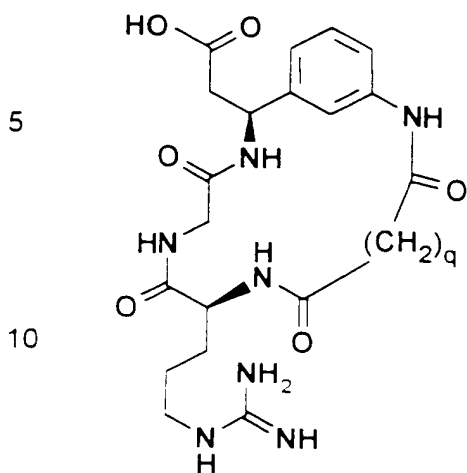
Analog Schema 1 wird (3R,S)-3-Amino-3-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-propionsäuremethylester (3R,S-IX) synthetisiert. Dieser Ester wird nach bekannter Methode in die Enantiomeren gespalten und (3S)-3-Amino-3-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-propionsäuremethylester (3S-IX) anschließend analog Schema 2 zur Mtr-geschützten Verbindung 3S-Amino-3-(3-{3-[1-(carboxy-methyl-carbamoyl)-4-guanidino-1S-butylcarbamoyl]-propionyl-amino}-4-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester (S,S-XIV) umgesetzt.

Cyclisierung

616 mg der Mtr-geschützten Verbindung 3S-Amino-3-(3-{3-[1-(carboxy-methyl-carbamoyl)-4-guanidino-1S-butylcarbamoyl]-propionyl-amino}-4-methyl-phenyl)-propionsäuremethylester (S,S-XIV) werden in 80 ml DMF gelöst und mit 800 ml Dichlormethan verdünnt. Danach wird auf -20 °C gekühlt und nacheinander 300 mg EDCI, 98 mg DMAP und 0,176 ml NMM zugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in 200 ml halbgesättigte NaHCO₃-Lösung eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gewaschen. Man erhält 400 mg Substanz, die durch präparative HPLC gereinigt werden. Nach der Chromatographie erhält man 44 mg der Mtr-geschützten cyclischen Verbindung (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäuremethylester, RT 26,1; FAB 716.

Verseifung und Abspaltung der Mtr-Schutzgruppe

Durch Verseifung in KOH/Methanol erhält man die Mtr-geschützte cyclische Verbindung (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäure. 25 mg dieser Verbindung werden anschließend in 4,3 ml 98%iger Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird einrotiert und durch präparative HPLC gereinigt. Es werden 9,5 mg (8S,14S)-[8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-essigsäure (8S,14S-IB) erhalten, RT 20,2; FAB 490.

Beispiele 2-3:

15 Beispiel 2 (q = 2):

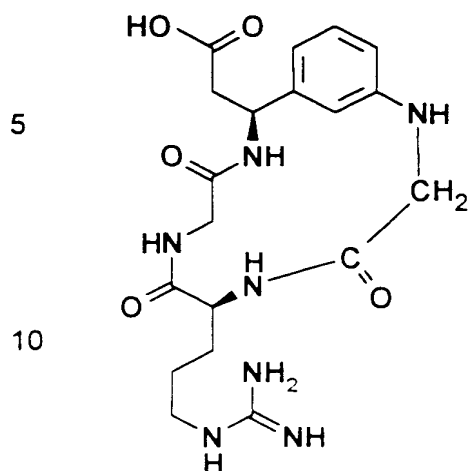
Ausgehend von 85 mg der Mtr-geschützten Verbindung (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tertraazabicyclo[13.3.1]-nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 durch Umsetzung mit 14,7 ml 98%iger Trifluoressigsäure 13 mg (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tertraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure; RT 17,2; FAB 476.

20

Beispiel 3 (q = 3):

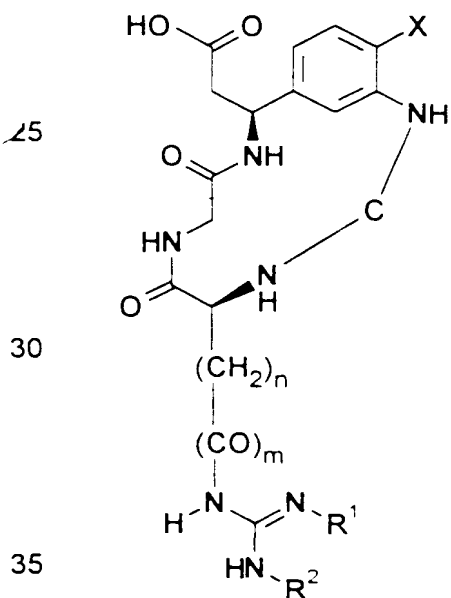
25 Ausgehend von 300 mg der Mtr-geschützten Verbindung (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tertraazabicyclo[14.3.1]-eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 74 mg (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tertraazabicyclo[14.3.1]eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure; RT 18,3; FAB 490.

30

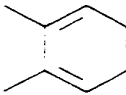
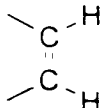
Beispiel 4:

15 Ausgehend von der Mtr-geschützten Verbindung (6S,12S)-[6-(3-Guanidinopropyl-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tertaazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl]-essigsäure erhält man in Analogie zu Beispiel 1 (6S,12S)-[6-(3-Guanidinopropyl-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tertaazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl]-essigsäure.

20

Beispiele 5-8:

In Analogie zu Beispiel 1 werden die folgenden Verbindungen synthetisiert:

Bsp Nr.	X	C	m	n	R ¹ und R ²
5					
5	H	-CO-CH=CH-CO-	0	3	H
6	Cl	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	0	3	H
10					
7	CH ₃	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	
15					
8	H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

20 Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

35 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkonium-

chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

5 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

10 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
15 enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
20 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-
25 kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem
30 Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

35

Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.

5 Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

10

15

20

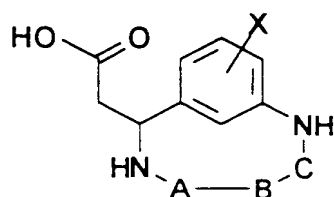
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

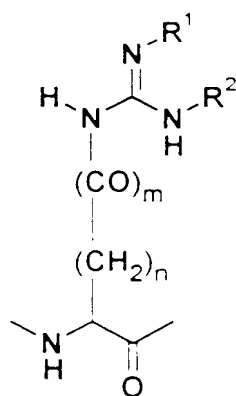


worin

A Gly, Ala oder NH-NH-CO,

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können,

B einen Rest der Formel II



C $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$ oder $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$,

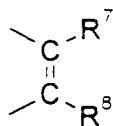
m, p, r jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,

n, q jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4,

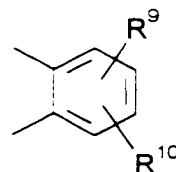
R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl,

R^1 und R^2

zusammen auch



oder



R^7 , R^8 , R^9 ,
 R^{10}

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 , NHCOR^6 , CN, NHSO_2R^6 , COOR^6 oder COR^6 ,

X

H, Hal, Alkyl oder Ar,

Ar

unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^3 , R^4 oder R^5 substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

R^3 , R^4 , R^5

jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 , NHCOR^6 , CN, NHSO_2R^6 , COOR^6 oder COR^6 ,

R^6 , R^6

jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Phenyl oder Benzyl, und

Hal

F, Cl, Br oder I

bedeuten,

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

sowie deren Salze.

2. Ein Enantiomer oder ein Diastereomer einer Verbindung der Formel gemäß Anspruch 1.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1:

5

a) (8S,14S)-2-(8-(3-Guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-16,18,19-trien-14-yl)-essigsäure;

10

b) (9S,15S)-2-(9-(3-Guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tetraazabicyclo[14.3.1]eicosan-17,19,20-trien-15-yl)-essigsäure;

15

c) (8S,14S)-(8-(3-Guanidinopropyl)-18-methyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(18),15(19),16-trien-14-yl)-essigsäure;

20

d) (6S,12S)-(6-(3-Guanidinopropyl)-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-yl)-essigsäure;

sowie deren Salze.

25

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel III

30

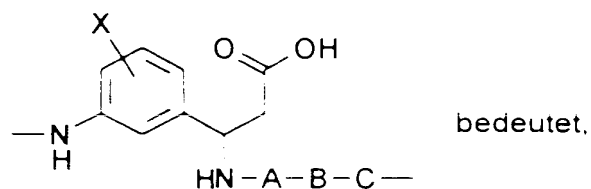
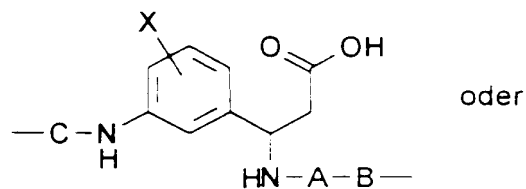
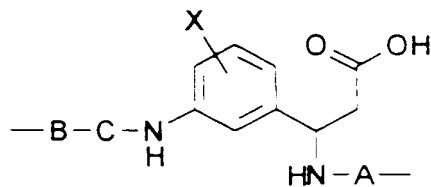
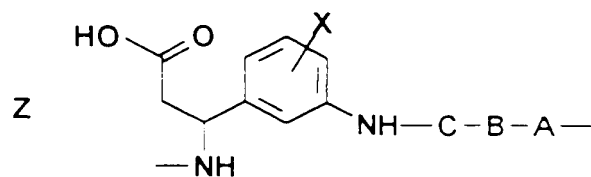
H-Z-OH

III

worin

35

- 32 -



und X , A , B und C die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel III mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

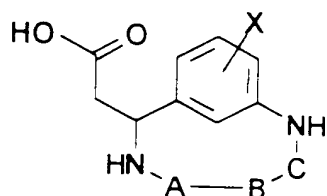
und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Integrininhhibitoren zur Bekämpfung von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen, Infektionen und Restenose nach Angioplastie.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I

5



10

worin

X, A, B und C die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

15

sowie deren Salze,

können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei pathologischen Vorgängen, die die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden und in der Tumorthherapie verwendet werden.

20

25

30

35